UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948. — N° 37

L'AVITAMINOSE A CHEZ LE NOURRISSON

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 22 décembre 1948

PAR

Yves-Marie GILBERT-DESVALLONS

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies.
Externe des Hôpitaux.
Diplômé de Médecine Coloniale.
Diplômé de Médecine du Travail.

Né à MARSEILLE (Bouches-du-Rhône), le 18 décembre 1922.

Examinateurs de la Thèse	MM. DUPERIE, professeur, doyen ..	*Président.*
	FONTAN, professeur	*Juges.*
	MAYER, agrégé	
	VERGER, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1954

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543913_0067

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948. — N° 37

L'AVITAMINOSE A CHEZ LE NOURRISSON

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 22 décembre 1948

PAR

Yves-Marie GILBERT-DESVALLONS

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies.
Externe des Hôpitaux.
Diplômé de Médecine Coloniale.
Diplômé de Médecine du Travail.

Né à MARSEILLE (Bouches-du-Rhône), le 18 décembre 1922.

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPERIE, professeur, doyen .. *Président.*
FONTAN, professeur .....
MAYER, agrégé ..... *Juges.*
VERGER, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6
—
1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
id.	CREYX.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurg. et gynécol.	CHARRIER.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique	PIFFAULT.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	PIÉCHAUD.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie.	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.	Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. PERRENS (Maladies mentales) — DUFOUR (Anatomie) ; GIRARD (Histoire naturelle pharmaceutique) ; — MESNARD (Pharmacie).

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	N...	Obstétrique	N...
Physiologie	N...	id.	MAHON.
Médecine générale	BROUSTET.	Ophtalmologie	BESSIÈRE.
id.	SARIC.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	DUBARRY.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
id.	F.-J. TRAISSAC	Histologie	MAYER.
id.	BERGOUIGNAN.	Physique médicale	N...
Pédiatrie et puériculture	VERGER.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	N...
Chirurgie générale	MASSÉ.	Histoire natur. méd. et parasitol.	N...
id.	MAGENDIE.	Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
id.	POUYANNE.	Méd. légale et méd. du travail.	L'ÉPÉE.
id.	LAUMONIER.	Electroradiologie	LACHAPÈLE.
id.	CHAVANNAZ.	Odonto-stomatologie	MARONNEAUD
Chimie biologique	TAVEAU.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Cryptogamie	GIRARD.
Accouchements	N...	Pharmacie galénique	MESNARD.
Puériculture	PERY.	Bactériologie	MOUREAU.
Urologie	N...	Physiologie	Mlle ROUGIER
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie biologique	N...
Ophtalmologie	N...	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Anatomie	RIGAUD.	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Chimie minérale	N...	Electroradiologie	CAILLON.
Botanique	GIRARD.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

JEAN GILBERT-DESVALLONS

Médecin-Capitaine,
Croix de guerre 1939-1945,
Chevalier de la Légion d'honneur à titre posthume.

TUÉ LE 16 JANVIER 1946

EN INDOCHINE, VICTIME DE SON DEVOIR.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

AMBROISE GILBERT-DESVALLONS

Président honoraire de Cour d'appel.

A MON PERE

Médecin-Colonel des Troupes coloniales E. R.,
Chirurgien des Hôpitaux coloniaux,
Officier de la Légion d'honneur.

A MA MERE

A MA FEMME

Qui fut pour moi une dévouée collaboratrice.

A MA FAMILLE

ET

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Docteur PESME

Ophtalmologiste des Hôpitaux.

Qui a bien voulu m'éclairer de ses conseils pour ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur agrégé TAYEAU

Chargé de la Chaire de Chimie biologique et médicale, Docteur ès Sciences.

Qui m'a fourni de précieux documents qui furent d'une grande utilité pour ce travail.

A MES MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DES HOPITAUX

A Monsieur le Professeur agrégé VERGER

Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a guidé au cours de ce travail dont il fut l'inspirateur.

Qu'il veuille y trouver l'expression de notre vive gratitude.

AUX MEMBRES DU JURY

A Monsieur le Médecin Général GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Médaille de la Résistance.

A Monsieur le Médecin en Chef SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies,
Médecin des Hôpitaux maritimes,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie,
Médaille d'Argent de l'Education physique. . .

A NOS PROFESSEURS

DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DUPÉRIÉ

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Chevalier de l'Ordre de la Santé,
Officier de l'Instruction publique.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

L'AVITAMINOSE A

CHEZ LE NOURRISSON

HISTORIQUE

Des troubles oculaires si caractéristiques de l'avitaminose A, c'est évidemment l'héméralopie ou emblyopie crépusculaire qui semble avoir le plus attiré l'attention.

Cette cécité nocturne était bien faite pour frapper les esprits, et nous la trouvons déjà mentionnée chez les Egyptiens. Mille ans plus tard, Hippocrate, dans son livre *De la vision*, établit l'action curative du foie cru, traitement également préconisé par Celse et Galien.

Des textes anciens montrent qu'elle avait été observée et traitée il y a plusieurs siècles en Chine, au Japon, en Russie et en Turquie. En France, Guy de Chauliac et Ambroise Paré constatèrent ce symptôme au cours d'expéditions maritimes du XVI^{e} siècle. L'histoire des guerres en parle comme un fléau des armées.

Il semble que ce soit Mackensie le premier auteur qui ait rapporté la kératomalacie à un trouble de la nutrition générale. A partir de cette époque, des lésions objectives oculaires sont mentionnées coïncidant avec l'héméralopie.

De Hubenet, médecin-chef de l'Armée en Crimée, signale en septembre 1860, dans un rapport à la Société médicale

des hôpitaux de Paris, « une sécheresse particulière de la conjonctive chez les héméralopes soumis à de mauvaises conditions alimentaires ».

Mais c'est Bitot, professeur d'anatomie à l'Ecole de Médecine, chirurgien honoraire des Hospices de Bordeaux, qui, dans un article paru à la *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie* du 1er mai 1863, fit le premier une description anatomique complète des lésions conjonctivales qu'il avait remarquées à l'Hospice des Enfants assistés, chez 29 malades héméralopes. Ce travail original portait le titre « Mémoire sur une lésion conjonctivale non encore décrite coïncidant avec l'héméralopie ». Son nom, dès lors, restera attaché à ces lésions si magistralement observées, et l'expression « tache de Bitot » ou « syndrome de Bitot » est universellement employée.

On soupçonnait déjà les rapports entre l'héméralopie, la xérophtalmie ou la kératomalacie et une carence alimentaire, lorsqu'en 1913, un an après que Funk eut parlé pour la première fois de « vitamine », les Américains Osborne, Mendel, Mac Collum et Davis remarquèrent que tous les corps gras d'origine animale, et plus particulièrement le beurre et l'huile de foie de morue, renfermaient une substance spéciale soluble dans les graisses, l'alcool et l'éther. Expérimentant sur le rat par la méthode des régimes artificiels, cette substance leur parut indispensable à la croissance et à la vie; ils l'appelèrent facteur liposoluble, ou vitamine A.

Steenbock, en 1920, utilisant le jeune rat comme réactif animal, annonça le premier la propriété qu'avait le carotène, pigment connu depuis longtemps, d'agir comme la vitamine A. Cette découverte fut confirmée par le chimiste Von Euler en 1928, et Kerrer, en 1931, établit la formule de la vitamine A.

Dès lors, son étude s'est poursuivie tant au point de vue chimique que biologique, et si, malgré les travaux de ces dernières années, on n'est pas encore fixé sur le mécanisme

exact de son action dans l'organisme, on a annoncé en 1947 la découverte capitale de sa fabrication synthétique.

Au cours de ce travail, après avoir étudié les caractères physico-chimiques de la vitamine A, son métabolisme et les résultats de la carence expérimentale, nous envisagerons l'aspect clinique de l'avitaminose A chez le nourrisson.

I

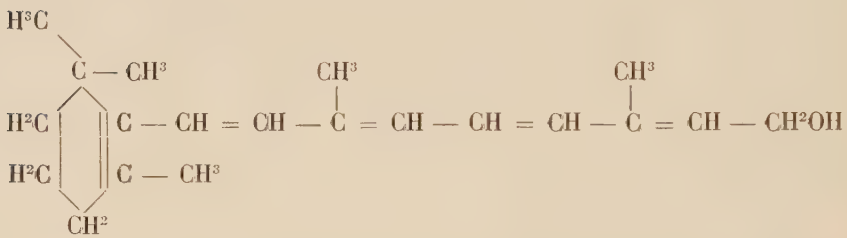
LA VITAMINE A ET SON METABOLISME

A. — *Etude physico-chimique de la vitamine A et du carotène.*

Vitamine A.

Elle appartient au groupe des vitamines lipo-solubles, comprenant en outre les vitamines D, E et K.

Sa formule chimique est la suivante :



Préparée par enrichissement d'une huile de foie de poisson après élimination de la vitamine D également présente, elle a l'aspect d'une huile jaune clair, visqueuse, qui se fluidifie à chaud. Toutefois, on a pu isoler une vitamine A cristallisée pure en partant également d'huile de foie.

La vitamine A est soluble dans les huiles, l'éther de pétrole, l'alcool méthylique et la plupart des dissolvants. Son spectre d'absorption présente une bande caractérisée par un maximum pour une longueur d'onde de 328 mμ.

Elle est extrêmement altérable par oxydation, même à l'air et surtout en présence de la lumière; elle résiste à l'action de la chaleur sèche ou humide (120°).

C'est un alcool primaire donnant des monoesters dont cer-

tains ont été obtenus à l'état cristallisé et sont actifs physiologiquement. La vitamine A donne une série de réactions colorées, en particulier des colorations bleues avec le chlorure d'arsenic et avec le chlorure d'antimoine en solution chloroformique.

Dans certains foies de poissons d'eau douce, on trouve une vitamine A^2 différant légèrement de la première (vitamine A^1) au point de vue chimique, mais ayant les mêmes propriétés biologiques.

Carotène et caroténoïdes.

Les carotènes $C^{40}H^{56}$ sont les types d'une grande famille de principes colorés naturels, celle des caroténoïdes, comprenant en outre le lycopène, isomère des carotènes, matière colorante de la tomate, la cryptoxanthine $C^{40}H^{56}O$, extraite des calices et baies d'alkékenge, la xanthophylle $C^{40}H^{56}O^2$, pigment coloré des feuilles vertes.

L'étude de leur formule chimique montre qu'ils s'apparentent à la vitamine A, dont certains en sont des précurseurs. A l'heure actuelle, il est prouvé que seuls l'α-carotène, le β-carotène et la cryptoxanthine sont capables de se transformer en vitamine A dans l'organisme, le β-carotène donnant deux molécules de vitamine, tandis que les trois autres n'en fournissent qu'une.

Le carotène se prépare à partir des feuilles vertes ou de la carotte, procédé plus économique. On sépare les isomères par cristallisations fractionnées.

Le carotène officinal est un mélange des isomères et est constitué par une poudre cristalline rouge, à reflets bleutés. En solution dans les huiles, il peut être absorbé par le noir animal; les solutions perdent alors toute activité physiologique.

Il est très altérable au contact de l'air, aussi bien à la lumière qu'à l'obscurité; il faut le conserver dans le vide, dans des ampoules scellées et dans une glacière. La stabilité en solution huileuse est variable; les meilleurs dissolvants

sont l'huile d'olive, de foie de morue, et surtout l'huile de coton raffiné.

Le carotène fournit avec les réactifs de la vitamine A les mêmes réactions colorées que celle-ci.

Le spectre d'absorption du β-carotène présente un maximum à 590 mμ, et celui de l'α à 542 mμ.

Vitamine A synthétique.

Nous avons vu que la molécule de la vitamine A comprenait deux parties : un cycle et une chaîne latérale. Le cycle est bien connu, mais la chaîne latérale, avec la fragilité de ses quatre doubles liaisons, a donné du mal aux chimistes.

En juin 1947, après bien des efforts, les deux Hollandais Arens et Van Dorp présentaient la vitamine A de synthèse d'activité semblable au produit naturel. Les Américains travaillent à l'heure actuelle à la réalisation industrielle.

Cette découverte présente un grand intérêt pratique, car, si les carotènes abondent, ils semblent mal transformés chez l'homme en vitamine A, au moins dans certains cas. D'autre part, les besoins mondiaux en huiles de foie de poisson ne peuvent être couverts. La synthèse va donc permettre de leur faire face, mettant ce médicament précieux à la disposition des hygiénistes et des médecins.

B. — *Recherche de la vitamine A.*

Dosage.

Il est possible, à l'heure actuelle, de doser la vitamine A ou le carotène dans toutes les substances qui en renferment. Quelle que soit la nature de ces dernières, la technique à suivre est toujours la même dans son principe; il s'agit d'isoler les lipides qui contiennent la vitamine A, de l'extraire après saponification et d'en faire une solution chloroformique. Dès lors, deux méthodes peuvent être utilisées :

1° *La méthode spectrophotométrique dans l'ultra-violet*, ou l'on mesure l'intensité de l'absorption sélective de la vitamine A à une longueur d'onde de 328 mμ.

2° *La méthode colorimétrique*, basée sur la réaction de Carr et Price, où l'on mesure l'intensité de la coloration bleue fournie par la vitamine A en solution chloroformique au contact d'une solution saturée de trichlorure d'antimoine dans le chloroforme. On emploie pour cela l'électrophotomètre de Meunier. Comme le carotène donne la même réaction colorée que la vitamine A avec le réactif de Carr et Price, on utilise comme caractère distinctif la décroissance rapide de l'intensité de la teinte bleue avec la vitamine A. Il s'agit, dans la pratique, d'une opération très complexe.

Le spectrophotomètre ou l'électrophotomètre doivent être évidemment étalonnés au préalable. Cette opération est rendue possible par l'existence d'un *étalon international de vitamine A* : en juin 1934, la seconde conférence sur l'étalonnage des vitamines a décidé que le carotène pur serait adopté comme étalon de vitamine A. *L'unité internationale de vitamine A* est une valeur qui correspond à l'activité en vitamine A de 0,0006 mg. (0,6 γ) de la préparation étalon internationale.

Ces deux méthodes conduisent à des résultats comparables dans la très grande majorité des cas. Ils sont exprimés en γ ou en U.I.

Mise en évidence de la vitamine A dans les tissus par la méthode de la fluorescence microscopique.

Ce procédé intéressant semble avoir été utilisé pour la première fois d'une manière approfondie en 1939-1940 simultanément en Allemagne par Schairer et ses collaborateurs et en Amérique par H. Popper.

Le principe est simple; nous avons vu que la vitamine A avait un spectre d'absorption à maximum dans l'ultra-violet (longueur d'onde 328 mμ). Soumise à une lumière

ultra-violet ayant précisément cette longueur d'onde, elle présente une fluorescence; il s'agit d'un phénomène purement physique : la vitamine A absorbe les rayons de 328 mμ. et élève leur longueur d'onde, donnant ainsi une lumière visible.

Si l'on examine une coupe de tissu au microscope en utilisant la lumière de Hood, la vitamine A qui s'y trouve deviendra fluorescente et par conséquent visible en transformant les rayons de 328 mμ. Les autres rayons devront être absorbés à l'aide d'un filtre spécial; l'opérateur ne courra ainsi aucun danger.

Le plus remarquable est que la vitamine A, dans ces conditions, donne une fluorescence particulière qui semble lui appartenir en propre; elle est verte et disparaît en s'atténuant progressivement. Pour Popper, ce caractère est absolument spécifique. Il a fait en 1944 une revue générale de la question, étudiant spécialement la répartition de la vitamine A dans les différents tissus de l'organisme. Dans la très grande majorité des cas, les résultats concordent avec ceux de l'analyse chimique. L'avantage de la méthode est qu'elle permet une localisation exacte dans les cellules.

C. — *Aperçu général sur le métabolisme de la vitamine A et du carotène.*

La vitamine A et le carotène sont apportés à l'organisme par l'alimentation. Une fois absorbée, et une partie du carotène transformée en vitamine A, celle-ci sera emmagasinée puis distribuée aux tissus qui en ont un besoin constant par l'intermédiaire du courant sanguin. Nous étudierons successivement les différentes étapes de ce processus.

Apport alimentaire.

La vitamine A se trouve surtout dans les aliments d'origine animale. Le carotène, lui, est plutôt d'origine végétale.

Pour rester dans le domaine pratique, signalons que 1.000 U.I. de vitamine A sont contenues dans :

1,7 g. d'huile de foie de morue;
2 g. de persil;
5 g. d'épinards;
6 g. de chou;
23 g. de laitue;
23 g. de carottes;
25 g. de cresson;
33 g. de tomates;
110 g. de haricots verts;
105 g. de pois verts;
25 g. d'abricots;
8 g. de foie de ruminants;
34 g. de beurre;
45 g. de jaune d'œuf;
50 g. de fromage gras;
200 g. de rognons;
290 g. de lait de femme;
420 g. de lait de vache;
1.800 g. de viande maigre.

(*Traité de Médecine*, Masson, 1948, chapitre « Avitaminoses. »)

Absorption de la vitamine A.

Elle se trouve, dans l'alimentation, associée aux graisses animales et va suivre le sort général des lipides. Il semble qu'une notable proportion soit détruite dans l'estomac (25 à 30 %); c'est ce qui ressort des expériences de Chevallier sur le cobaye.

La bile et le suc pancréatique ayant une action prépondérante dans la digestion des graisses, l'absorption de vitamine A se trouve notablement réduite en cas d'obstruction des voies biliaires ou après pancréatectomie (d'après Wendt, cité par Marche).

L'absorption intestinale est surtout importante entre la cinquième et la dixième heure; la vitamine A ingérée sous forme d'alcool se trouve dans le liquide chyleux à l'état d'ester. De là elle passe dans le sang, se fixe très peu au niveau du poumon et va dans le foie, où elle est stockée. 20 % environ de la quantité initiale sont ainsi mis en réserve.

Kaser et Jones, étudiant l'absorption du facteur A chez des malades atteints de sprue, ont montré l'influence de l'acide ptéroylglutamique. Les patients recevant des doses quoti-

diennes de 5 à 15 mg. d'acide folique administrées *per os* ou par voie intramusculaire ont une teneur du plasma en vitamine A qui augmente rapidement bien que leur régime ne soit en aucune manière modifié. Ceci prouve le rôle que jouent les vitamines du groupe M (classification américaine) dans la physiologie normale de l'étendue gastro-duodénale, et notamment dans l'absorption des substances grasses.

Absorption du carotène. Sa transformation en vitamine A.

Le carotène semble n'être absorbé qu'en faible quantité : chez un malade porteur d'une fistule du canal thoracique, Drummond, Bell et Palmer ne retrouvent dans le chyle qu'environ 10 % du carotène ingéré (d'après Marche).

Les auteurs ne sont pas d'accord sur le siège de transformation du carotène en vitamine A :

— Si l'hydratation fermentative du carotène *in vitro* sous l'action de la pulpe hépatique fraîche donne de la vitamine A;

— Si les expériences de Mlle Vinet, Plessier et Raoul démontrent que « le carotène injecté dans le système porte du lapin se transforme en vitamine A avec un rendement important, et que l'accumulation au niveau du foie est décelable un quart d'heure et moins après l'injection, ce qui laisse peu de doute sur le fait que la transformation se fait au niveau du foie »;

un certain nombre de recherches récentes conduisent à admettre un autre siège :

Popper et Greenberg, utilisant la technique de la fluorescence microscopique, décèlent la présence de vitamine A au niveau même de l'intestin grêle chez un animal après administration de carotène.

Deuel et ses collaborateurs ont montré que, tandis que l'ingestion de carotène améliore rapidement un état d'avitaminose A chez l'animal sans qu'on puisse déceler une accumulation de ce pigment dans le foie, il n'a que peu d'action

lorsqu'il est administré par voie parentérale, bien que, dans ce dernier cas, on en trouve une grande quantité dans la glande hépatique. Et les auteurs de conclure que la paroi intestinale est le siège très vraisemblable de la conversion du carotène en vitamine A.

Johnson et Baumann, étudiant l'influence de l'αtocophérol (vitamine E) sur l'utilisation du carotène chez le rat, trouvent que les quantités de vitamine A formées à partir du carotène sont moindres lorsque des doses élevées de 5 à 10 mg. d'αtocophérol sont administrées en même temps que le carotène bien que ce pigment soit convenablement absorbé, car l'excrétion fécale est la même que chez les témoins recevant des quantités identiques de carotène, mais sans αtocophérol.

Par contre, le tocophérol administré huit heures après l'ingestion de carotène ne diminue pas les quantités de vitamine A formées. Ceci montre l'αtocophérol qui ne gêne en aucune manière l'absorption du carotène, empêche sa transformation en vitamine A lorsqu'il exite dans une certaine concentration au niveau de la paroi intestinale, au moment même où le carotène est absorbé, ce qui semble bien prouver que cette transformation se fait dans l'intestin grêle.

Hickman et ses collaborateurs ont d'ailleurs remarqué que le tocophérol à doses modérées ne diminuait pas le rendement de la conversion du carotène en vitamine A.

Enfin, la glande thyroïde paraît intervenir dans ce processus : des rats ayant subi une thyroïdectomie ont des troubles oculaires d'avitaminose A, malgré l'administration de carotène, alors qu'on ne les observe pas chez des animaux témoins (Drill et Truant).

Contrairement à Wiese et ses collaborateurs, Johnson et Baumann, puis Kelley et Day trouvent que lorsque l'activité thyroïdienne est diminuée sous l'influence du thiouracil, il se forme moins de vitamine A à partir du carotène; les effets de cette substance sont corrigés par la thyroxine.

La pathologie humaine permet des constatations du même

ordre : Roche et Brule signalent de l'hypercarotinémie chez les myxœdémateux en l'absence de tout apport alimentaire exagéré. Il est vrai que Durupt et P. Valléry-Radot ont observé dans deux autres cas d'hypercarotinémie des taux sanguins de vitamine A très élevés (696 et 179 U.I.). On peut se demander alors si l'abaissement du métabolisme basal constaté n'est pas dû à une hypothyroïdie secondaire par excès de vitamine A (expériences de de Wisscher).

En conclusion, un certain nombre de faits se dégagent qui peuvent avoir des conséquences pratiques :

1° Contrairement à ce qui était admis, le foie n'a pas le rôle exclusif dans la transformation du carotène en vitamine A. Celle-ci se fait, dès son absorption, au niveau de l'intestin grêle. Si le mécanisme démontré chez l'animal s'applique aussi à l'homme, le pourcentage de vitamine A formé à partir du carotène pourrait être plus élevé qu'on ne pense, car ceux qui concluent à un faible rendement se basent sur des dosages dans le chyle, c'est-à-dire après absorption du carotène. Or, les faibles chiffres trouvés n'indiqueraient-ils pas précisément qu'il a déjà été transformé dans une certaine mesure ?

2° L'influence de la concentration intestinale de tocophérol sur la transformation du carotène en vitamine A et le rôle de l'acide folique dans l'absorption de cette dernière montrent l'importance de la notion d'équilibre alimentaire.

Le foie et le stockage de la vitamine A.

Le rôle du foie dans la mise en réserve de la vitamine A est un fait acquis. Popper a observé que la vitamine A existait normalement aussi bien dans les cellules de Küpffer que dans les cellules hépatiques.

En faisant varier le régime alimentaire, les cellules de Küpffer sont les dernières à perdre leur facteur A et les premières à en posséder; elles doivent jouer le rôle de distributeur, prenant la vitamine dans le sang et la transmettant

aux cellules hépatiques, qui sont les dépôts permanents. Après blocage du système réticulo-endothélial, on assiste à une réduction importante de la teneur du foie en vitamine A malgré un apport suffisant.

Popper introduit également la notion d'une « avitaminose fonctionnelle » par trouble du mécanisme de décharge de vitamine A dans le sang, ce qui expliquerait la chute rapide du taux de l'hémovitamine malgré des réserves hépatiques importantes telle qu'on l'observe dans certaines hépatites et infections aiguës (pneumonie).

Dans le foie humain, l'influence de l'âge est très marquée : chez le fœtus, la teneur du foie en vitamine A semble élevée; elle diminue fortement vers le terme, et à la naissance le nouveau-né n'en a que des traces. Le taux remonte dès le second mois.

Enfin, d'après Marche, le shock opératoire ou les anesthésies peuvent provoquer une diminution de la réserve hépatique.

La vitamine A du sang et sa signification.

L'organisme couvre ses besoins en vitamine A en prélevant sur ses réserves hépatiques, le courant sanguin constituant l'intermédiaire et assurant le transport.

En 1938, Chevallier et Choron ont montré l'existence de deux formes chimiques de vitamine A : l'hémovitamine, la forme active qui est un alcool libre dans le plasma, et l'hépatovitamine, qui est la forme de réserve; c'est un ester.

Pour comprendre la signification de l'hémovitamine, il est nécessaire de distinguer une vitaminémie de transit d'intérêt modéré en rapport avec les ingesta des heures précédentes, et une vitaminémie de fond obtenue après un jeûne d'au moins douze heures. Malgré des opinions divergentes, il semble qu'aux taux sanguins normaux correspondent des réserves hépatiques importantes, et inversement.

Même en ne considérant que la vitaminémie de fond ou constitutive, on peut observer des variations d'un jour à

l'autre, ou même d'une heure à l'autre, malgré un régime fixe. Elles sont assez rares, il est vrai.

Donc, *en pratique*, il faut doser la vitamine A dans le sang douze heures au moins après un repas. Se souvenant que la vitaminémie peut subir des fluctuations importantes dans des temps rapprochés, on multipliera les dosages. On classera alors les sujets dans des zones en admettant les données suivantes : plus de 100 U.I. par centimètre cube de sérum : normal; de 70 à 100, subcarence légère; de 40 à 70, subcarence, et moins de 40, carence.

Quant à la carotinémie, elle est essentiellement variable suivant le régime. Le plus souvent, elle évolue indépendamment de la vitaminémie, et le rapport $\frac{\text{carotène}}{\text{vitamine A}}$ n'a guère de signification.

Répartition de la vitamine A dans l'organisme.

La technique de la fluorescence microscopique a permis de déceler la présence de vitamine A dans la plupart des organes; au niveau des *surrénales*, surtout dans la couche fasciculaire du cortex; on en trouve très peu durant la première année de la vie, puis le taux augmente graduellement; dans les *testicules et les ovaires*, surtout pendant la période d'activité endocrinienne. Les *tissus graisseux* contiennent aussi de la vitamine A; ils ont vraisemblablement un rôle de dépôt.

On ne trouve pas trace de facteur A dans la *glande mammaire* pendant la période de non-activité; par contre, au moment de la lactation, les cellules glandulaires en contiennent une grande quantité.

Dans l'œil, l'étude de la répartition de la vitamine A est particulièrement intéressante; elle existe dans les procès ciliaires, mais le taux en est variable, dépendant essentiellement de l'état nutritionnel. Par contre, dans la rétine, la teneur en vitamine A semble plus fixe. Dans l'état d'avitaminose prononcée, longtemps après que les autres organes

aient perdu toute trace de vitamine A, on en trouve encore à ce niveau.

Chez l'homme, elle n'apparaît dans *l'appareil rénal* que lors d'états pathologiques (néphroses).

Pour conclure, remarquons que :

1° On ne décèle pas de vitamine A dans les tissus où précisément les premiers signes morphologiques apparaissent dans l'état de déficience;

2° Elle existe dans certains organes qui sont peu modifiés dans l'avitaminose (surrénales, testicules, ovaires). Il est vraisemblable que, dans ce cas, ce n'est pas la présence de vitamine A qui compte, mais celle de certains lipoïdes qui la contiennent en solution et qui doivent jouer un rôle dans la formation des hormones (d'après Popper);

3° La présence dans la glande mammaire en période d'activité s'explique parfaitement puisque le lait contient une assez grande quantité de vitamine A.

II

LA CARENCE EXPERIMENTALE

Les expériences concernant l'avitaminose A chez l'animal ont fait l'objet de multiples travaux. En dehors des lésions oculaires et des troubles de la croissance, qui sont très caractéristiques, on a décrit l'altération de certains épithéliums, des lésions dentaires et des modifications osseuses. Enfin, un certain nombre de chercheurs ont déterminé ce qui pouvait résulter pour le fœtus d'une carence très prononcée chez la mère.

Troubles de la croissance. Lésions oculaires.

Ils ont été particulièrement étudiés par Mouriquand, Mme Chaix et Courbière. L'animal de choix est le rat, bien qu'il ait des dispositions anatomiques particulières au niveau de l'œil, qui font que sa conjonctive n'apparaît pas dans la fente interpalpébrale, tout entière occupée par la cornée. Les troubles de la croissance commencent à se manifester au bout de quarante jours environ d'un régime carencé. La courbe pondérale qui suivait celle d'animaux témoins commence à fléchir à cette période et l'animal perd ensuite régulièrement du poids jusqu'à sa mort. L'adjonction d'huile de foie de morue au régime alimentaire entraîne rapidement une reprise de poids.

Avant de mourir, le rat présente de grosses lésions oculaires qui sont constantes. L'étude biomicroscopique systématique de la cornée a montré que les lésions oculaires visibles à l'œil nu sont précédées d'une altération de la cornée

perceptible seulement au biomicroscope, et qui se manifeste entre le vingtième et le trentième jour. Il s'agit d'un processus superficiel intéressant l'épithélium antérieur et se localisant rapidement sur les portions internes du diamètre horizontal.

Puis, au bout d'une quinzaine de jours, les lésions deviennent visibles à l'œil nu; on constate une diminution de la fente palpébrale, l'apparition de sécrétions se concrétant en croûtelles brunâtres sur le bord des paupières et une opacité de la cornée dont la surface se ride, et progressivement une ulcération se constitue au siège des lésions maxima.

Pour les raisons que nous avons vues antérieurement, les manifestations conjonctivales sont beaucoup moins nettes : la conjonctivite perd son humidité, son éclat, devient sèche. On n'observe pas de tache de Bitot.

Ces lésions oculaires sont très rapidement influencées par l'administration d'huile de foie de morue. L'action semble aussi rapide par voie sous-cutanée que par voie digestive.

Lésions épithéliales.

Elles ont été mises en évidence chez de nombreux animaux. Il s'agit d'une métaplasie de certains épithéliums à une seule assise cellulaire qui prennent le type nouveau pavimenteux, stratifié avec kératinisation. Cette métaplasie s'observe au niveau des glandes salivaires et lacrymales, du tractus respiratoire depuis les fosses nasales jusqu'aux bronchioles, du tractus génito-urinaire.

Les épithéliums stratifiés s'épaississent, prennent le type kératosique (conjonctive, cornée) ou hyperkératosique (peau).

Lésions dentaires.

Il existe des malformations très nettes de l'émail et de la dentine prédominant particulièrement au niveau des inci-

sives. L'administration de vitamine A amène une régénération de l'organe de l'émail et une nouvelle formation de dentine. Ces lésions dentaires ont été surtout étudiées par Wolbach et Howe, et par Schour et ses collaborateurs.

Vitamine A. Croissance des os et lésions nerveuses.

Mellamby, dans une série d'expériences, a observé au cours de l'avitaminose A une dégénérescence étendue du tissu nerveux. Certains nerfs crâniens sont particulièrement touchés : l'olfactif, l'optique, le trijumeau et l'auditif. Il a démontré qu'il s'agissait en réalité d'un processus secondaire résultant d'une dysplasie osseuse, dysplasie qui semble atteindre tous les os du corps, particulièrement ceux de la base du crâne. Il considère, en effet, que la vitamine A contrôle la formation osseuse, assurant une évolution correcte de la croissance et du moulage de l'os suivant un processus déterminé. En cas de déficience, il semble qu'il y ait une rupture d'équilibre entre les activités des cellules ostéoblastiques et ostéoclastiques, d'où résulte une production osseuse exagérée, les ostéoclastes ne semblant plus remplir leur rôle de modeleurs. Dès lors, les cavités osseuses du crâne et de la moelle épinière, par où s'échappent les racines nerveuses, deviennent irrégulières, et une pression s'exerce sur ces dernières; c'est ainsi que s'explique la destruction des nerfs crâniens et des voies postérieures de la moelle.

Enfin, Mellamby a constaté que ce processus était réversible et que la restitution de vitamine A au régime de l'animal amenait rapidement une réponse osseuse, et une correction de la dysplasie qu'il explique par une plus grande activité des ostéoclastes.

Wolbach et ses collaborateurs ont confirmé sur les rats en croissance ce processus de destruction du tissu nerveux par la pression osseuse; mais leur explication du mécanisme d'action de la vitamine A diffère de celle de Mellamby. Pour eux, en effet, c'est l'activité du cartilage de conjugaison qui

commande la marche et le plan de croissance du squelette. C'est celle-ci qui est touchée dans l'avitaminose. Le modelage cesse tandis que continue la formation d'os apposé. Le résultat de cette croissance osseuse disproportionnée est le surremplissage du canal spinal et des cavités crâniennes, d'où paralysie par pression mécanique sur la moelle et les nerfs.

Ainsi, pour Mellamby et Wolbach, la vitamine A intervient indiscutablement dans la croissance normale de l'os, bien qu'ils ne soient pas d'accord sur son mode d'action exact. Les lésions nerveuses sont toujours secondaires à une atteinte osseuse initiale.

Lésions congénitales et avitaminose A.

Hale, en 1935, avait déjà étudié les anophtalmies et autres arrêts de développement chez les porcs nés de truies ayant eu un régime fortement carencé en vitamine A. Plus récemment, en 1946, Warkani et Schraffenberger ont montré que, dans les mêmes conditions, les rats nouveau-nés présentaient des troubles variés du squelette et surtout des malformations oculaires : corps vitré remplacé par une membrane fibreuse, développement incomplet de l'iris et des chambres, atrophie des paupières. Ces troubles ne sont pas observés lorsque le régime alimentaire de la mère est normal.

III

ETUDE CLINIQUE DE L'AVITAMINOSE A CHEZ LE NOURRISSON

Observation I.

L... (René), né le 28 juillet 1948 à la Maternité de Bordeaux, entre à l'Hôpital des Enfants, dans le service du Professeur Fontan, le 28 septembre 1948.

Antécédents héréditaires : aucun antécédent à retenir.

Antécédents collatéraux : une sœur de 2 ans en bonne santé.

Antécédents personnels : enfant né à terme après un accouchement normal. Poids à la naissance : 2 kg. 900.

Deux faits attirent l'attention chez ce nouveau-né; il est sans vitalité, atone, poussant de temps en temps un petit cri plaintif. En outre, il présente une malformation crânienne, ce qui lui donne une tête de « souris » (suivant l'expression de ceux qui l'ont vu à ce moment).

L'enfant tétant mal, on le met au Pélargon, suivant l'habitude. Il prend bien, n'a aucun trouble digestif et devient plus vivace. Lorsqu'il quitte la Maternité, au bout d'une douzaine de jours environ, il a rattrapé son poids de naissance et son état général est satisfaisant. Il faut signaler dans les débuts deux accès de cyanose passagers qui ont cédé rapidement (solucamphre).

A domicile (aux dires de la mère), l'enfant est nourri au lait de vache ordinaire, bouilli, fourni par un bureau de bienfaisance. Il prend 5 biberons par jour de 75 grammes coupés à moitié, avec en plus un morceau de sucre. Une nourrice lui donne en outre deux tétées (pendant quinze jours environ).

Bien qu'il ne présente aucun trouble, sa mère le trouve toujours un peu apathique, indifférent. Peu de temps avant qu'elle le fasse hospitaliser, elle remarque qu'il a les yeux rouges et que ses paupières sont collées.

Examen à l'entrée : Poids : 3 kg. 100. L'enfant semble dans un mauvais état de nutrition. Sa peau est sèche, rugueuse. Les masses

Tache de Bitot.

musculaires sont hypotoniques. Le foie et la rate sont normaux, et on ne note pas de signes pulmonaires.

Au niveau du crâne, déformation consistant en une bosse située à la partie inférieure de l'os frontal, occupant une situation médiane avec projection en avant (sphénocéphalie). Il y a en outre scaphocéphalie avec légère diminution du diamètre transversal et exagération du diamètre antéro-postérieur.

Au niveau de la face, le nez est élargi à la base et il existe de l'hypertélorisme.

Examen oculaire (Dr Pesme) : On note un certain degré d'exoph-

talmie et surtout un syndrome d'avitaminose A oculaire avec taches de Bitot (document photographique), qui répondent point pour point à la description faite par cet auteur. Il s'agit d'une tache située en dehors de la cornée, près du limbe, au point de jonction des paupières. Elle est triangulaire, à sommet externe et de couleur nacrée.

Examens complémentaires : A la ponction lombaire, liquide clair renfermant 6 éléments par millimètre cube à la cellule de Nageotte (lymphocytes), 0,40 g. d'albumine, et 7,20 g. de chlorures. Une radio du crâne fut pratiquée.

Diagnostic : Avitaminose A, possibilité de maladie de Crouzon (un oncle avait une déformation crânienne un peu analogue à celle de l'enfant, mais moins marquée).

Sous l'influence du traitement (A « 313 » par voie intramusculaire et pommade vitaminée localement), on assiste à une disparition rapide des lésions oculaires; en l'espace de trois ou quatre jours, les conjonctives ont repris leur aspect normal.

Par contre, l'état général ne s'améliore pas. La courbe pondérale prend une allure descendante, et, malgré des injections de sérum S/C et de solucamphre, l'enfant meurt le 10 octobre 1948.

Pas d'autopsie.

Observation II.

(Nous la devons à l'obligeance du Docteur G. Cantorné, ancien chef de Clinique médicale infantile, que nous tenons à remercier tout particulièrement.)

Enfant G..., né à terme (poids à la naissance : 3 kg. 250). Pas d'antécédents héréditaires à retenir. Frère et sœur aînés nés à terme et bien portants.

Vers le dixième jour après la naissance, on note un ictère franc avec langes tachés en jaune et selles blanches. Bien que l'évolution générale du nouveau-né se fasse favorablement, on soupçonne une hépatite ou une malformation biliaire.

Traitement spécifique sans résultats.

A deux mois, ictère de plus en plus net du type rétention biliaire. Poids : 4 kg. 200. Aucun autre symptôme que ceux de la rétention. Les selles sont blanches comme du lait non digéré. Pas de vomis-

sements. L'examen des urines montre la présence de nombreux pigments biliaires et de sels. Bilirubinurie très augmentée. Jusqu'à 6 mois, croissance normale. On décide une exploration chirurgicale (Drs Pouyanne et Dubourg).

A l'examen de la face inférieure du foie, on ne découvre pas de voies biliaires extra-hépatiques. Le pédicule est très mince, réduit à un cordon fibreux; pas de réaction péritonéale ni de brides. Pas de cholédoque identifiable.

Jusqu'à presque 1 an, l'enfant poursuit un développement normal. Il pèse 9 kg. 200, s'alimente de lait écrémé, babeurre, légumes verts, bouillies, jus de fruits. Les selles sont blanches, nacrées, et les urines très foncées, mais il ne survient ni troubles digestifs ni hémorragies. Quatre dents sont sorties. Le bébé paraît fort, s'amuse sur son lit, s'éveille normalement. Aucun signe de rachitisme.

A cette époque surviennent en quelques jours des troubles oculaires (examen du Dr Pesme). A gauche, cornée grise dans sa totalité, avec ulcération dans la partie inférieure. Conjonctive rouge, vernissée, d'aspect sec. Assez forte sécrétion conjonctivale avec blépharospasme accusé. A droite, même état plus discret sans ulcération, mais sécrétion et blépharospasme.

Le Docteur Pesme prescrit de l'atropine et de la pommade à la vitamine A à utiliser abondamment plusieurs fois par jour. On conseille aussi de la vitamine A par voie digestive, car on ne possédait pas à ce moment de produit injectable.

Les lésions oculaires rétrocèdent sous l'influence du traitement.

A quinze mois, brusquement, l'enfant cesse de manger, présente quelques vomissements. De petites taches purpuriques sont visibles sur les membres inférieurs et l'abdomen. Puis apparaissent des convulsions et une hyperthermie qui emportent l'enfant en quarante-huit heures. Les yeux sont à ce moment guéris; il ne persiste qu'une petite tache cornéenne droite d'aspect citatriciel.

Observation III.

(Cette observation est malheureuement incomplète, les dossiers concernant ce malade ayant été détruits. Nous la rapportons cependant, car elle nous paraît présenter un certain intérêt.)

Enfant P... (Daniel), né à terme.

Antécédents héréditaires : Pas d'antécédent à retenir.

Antécédents collatéraux : Une sœur décédée à 2 mois 1/2 d'une broncho-pneumonie.

Dès la naissance, on observe des troubles intestinaux : émission de selles abondantes et fréquentes; on s'aperçoit que les langes sont salis à chaque changement.

Malgré cela, la croissance se fait normalement jusqu'à l'âge de 3 mois 1/2. A ce moment apparaissent des troubles oculaires.

Examen ophtalmologique (Dr Pesme) :

A gauche : cornée de teinte gris laiteux. La face profonde paraît œdématiée; l'iris est à peine visible et il existe à la partie inférieure une grosse ulcération d'allure torpide. Conjonctive bulbaire d'aspect sec et vernissé.

A droite : la cornée est laiteuse dans son ensemble, mais l'iris est plus visible.

On instille abondamment de la pommade à la vitamine A, chaque instillation s'accompagnant de massages.

La cornée droite s'éclaircit très rapidement, la gauche plus lentement. En une quinzaine de jours, l'amélioration est très sensible.

L'enfant n'est revu que vingt jours plus tard. Son état général est déficient et il se présente comme un athrepsique. A la diarrhée se sont ajoutés des vomissements qui surviennent presque sans arrêt. Les cornées sont redevenues troubles et les conjonctives très sèches. Finalement, l'enfant ne peut plus rien prendre, sa muqueuse buccale est desséchée et sa langue rôtie et noirâtre.

Quelques jours avant sa mort, son ventre était très ballonné.

Pas d'autopsie.

Malgré l'insuffisance des investigations, il est probable qu'il s'agit là d'un cas de dégénérescence fibro-kystique du pancréas.

A. — *Etiologie.*

Nous allons étudier dans quelles circonstances peut apparaître un état d'hypovitaminose ou d'avitaminose confirmée chez l'enfant.

Mais il est important au préalable de connaître dans la mesure du possible les besoins en vitamine A.

Besoins en vitamine A.

Ceux-ci semblent très grands chez le nourrisson. Tous les auteurs sont en effet d'accord sur le fait que les réserves hépatiques du nouveau-né sont très faibles, quel qu'ait été le régime de la mère durant la gestation.

Lund et Kimble ont observé que la teneur en vitamine A du sang du nouveau-né était indépendante de celle du sang de sa mère.

Lewis et ses collaborateurs ont montré que, malgré des doses supplémentaires de facteur A pendant les derniers mois de la grossesse, le taux de la vitaminémie chez les enfants n'était pas plus élevé que chez ceux dont les mères n'avaient reçu aucun supplément.

Si un excès de vitamine A semble n'avoir aucune influence, par contre une carence durant la grossesse peut amener des troubles chez le fœtus : Maxwell cite un cas de kératomalacie des deux yeux à la naissance chez l'enfant d'une Chinoise ayant eu un régime déficient pendant de nombreux mois. Plus récemment, Blechmann, Mme Renaudin et Crommer ont rapporté l'histoire d'une gestante qui ne disposait que de pain, de légumes et d'un litre de lait par jour, et qui mit au monde un enfant présentant des malformations multiples : inossification crânienne, anophtalmie à droite et microphtalmie à gauche. De telles malformations sont à rapprocher de celles obtenues expérimentalement par Hale et Warkany (d'après les auteurs).

Les besoins en vitamine A durant la grossesse ne sont pas exactement connus. On s'accorde en général autour du chiffre de 6.000 U.I. par jour.

Quoi qu'il en soit, chez le nourrisson, qui dispose de peu de réserves, les symptômes de l'avitaminose A apparaîtront tantôt dans des circonstances où le régime peut être incri-

miné de façon évidente, tantôt dans des circonstances où aucune erreur diététique ne les justifie.

Circonstances diététiques. Carence alimentaire.

1° Nourrissons nourris au sein. — En général, l'alimentation au sein préserve le nourrisson de tous les troubles par carence ou par déséquilibre alimentaire. Le lait humain est un aliment complet et équilibré; mais il ne faut pas oublier que sa composition est sous la dépendance étroite des bonnes conditions alimentaires dans lesquelles se trouve la nourrice et également du bon état de sa nutrition générale. Une avitaminose A chez la mère pourra entraîner un syndrome carentiel chez l'enfant.

Les besoins en vitamine A de la nourrice sont d'environ 8.000 U.I. par jour.

2° Nourrissons allaités artificiellement. — Le lait de vache cru ou simplement bouilli quelques minutes a dans sa graisse une teneur en vitamine A suffisante pour l'enfant; mais l'écrémage ou une stérilisation intense et prolongée peuvent l'en priver.

Mais c'est surtout le *babeurre* qui est responsable des accidents d'hypovitaminose ou d'avitaminose chez l'enfant. Mouriquand et Rollet, expérimentant chez le rat, ont montré que le régime exclusif du babeurre en poudre chez cet animal détermine les mêmes signes oculaires que le régime classique de Penau et Simonnet utilisé pour étudier la xérophtalmie expérimentale, un peu plus tardivement il est vrai. Le babeurre est également carencé en vitamine B et C. Et les auteurs de conclure au sujet du babeurre : « Le poursuivre au-delà de deux ou trois semaines, c'est s'engager d'abord dans la période inapparente des dystrophies avitaminiques complexes qui peuvent ensuite passer au stade de précarence et plus tard au stade de carence confirmée. »

Debré insiste également sur le fait que les régimes déficients en facteur A sont en outre très souvent déséquilibrés.

Il y a simultanément carence d'acides aminés, absence ou insuffisance des vitamines B et C; ceci constitue un élément aggravant, et le tableau clinique est plus complexe, l'évolution plus rapide et plus grave.

Les babeurres gras, qui contiennent une quantité plus ou moins grande de crème, ne sont pas carencés.

De même que le babeurre ordinaire, sont également démunis de vitamine A les laits écrémés secs et la farine lactée, mélange de lait en poudre partiellement écrémé et de farines dextrinées et maltosées.

Circonstances non diététiques.

La carence et le déséquilibre alimentaire n'expliquent pas tous les cas d'avitaminose A qui peuvent se rencontrer en clinique. C'est que, malgré un apport suffisant, l'organisme peut être déjà lésé auparavant et incapable d'assimiler ou d'utiliser la vitamine A. Enfin, les besoins peuvent être accrus.

1° Mauvaise assimilation. — La vitamine A n'est absorbée qu'en présence de graisses neutres dont elle suit le sort. Cette absorption nécessite l'action de la bile et du suc pancréatique.

Une absence congénitale totale des voies biliaires est à la base de l'avitaminose constatée chez le malade de l'observation II. Presque toute la graisse apportée par l'alimentation se retrouvait dans ses selles sans qu'il ait pu en tirer profit. Il est évident qu'une telle étiologie doit être exceptionnelle.

Il semble, par contre, qu'on rencontre plus souvent des états d'avitaminose survenant à la suite d'une insuffisance pancréatique. Pitt, de Melbourne, qui rapporte 14 cas cliniques de maladie fibro-kystique du pancréas, ne paraît pas avoir observé de signes objectifs consécutifs à une carence du facteur A. Il a cependant noté que le taux de la vitamine A dans le sang était toujours abaissé. On peut se demander s'il n'y a pas là une explication possible des troubles broncho-pulmonaires si fréquemment rencontrés dans cette

maladie, étant donné les lésions bronchiques qu'on observe dans les états d'avitaminose. Streiff, de Lausanne, au dernier Congrès de la Société française d'ophtalmologie (mai 1948), a fait une communication sur *Les altérations de la cornée chez les enfants en bas âge : kératomalacie et dégénérescence fibro-kystique du pancréas*. Nous n'avons pu malheureusement avoir connaissance de ce travail, qui aurait été pour nous d'un grand intérêt puisque le malade de l'observation III semble rentrer dans ce cadre.

Mais Debré signale que dans la maladie cœliaque on a décrit, très rarement il est vrai, une xérophtalmie comme expression d'une avitominose A, car la perturbation de la résorption alimentaire intéresse en première ligne les matières grasses.

Enfin, les affections intestinales peuvent également jouer un rôle. Tupas, Pécache et Mélo, qui ont eu l'occasion de voir aux Philippines 97 cas d'avitaminose A chez les enfants avec des manifestations oculaires, dont 14 kératomalacies, signalent qu'ils sont souvent apparus au cours de syndromes dysentériques. Dans notre pays, c'est plutôt une mauvaise thérapeutique qui est à craindre, comme par exemple une prescription de babeurre trop prolongée.

2° Mauvaise utilisation. — Etant donné le rôle capital du foie dans l'utilisation de la vitamine A par l'organisme, il est normal qu'au cours d'affections hépatiques caractérisées on puisse voir apparaître une chute de la vitaminémie, peut-être par le mécanisme de ce que Popper appelle l' « avitaminose fonctionnelle ». Harris et Moore, dosant la vitamine A dans le sang de 32 malades adultes atteints d'hépatite infectieuse, ont trouvé des valeurs moyennes d'environ 30 U.I. pour 100 cm^3, taux extrêmement bas. Il remonte rapidement durant la convalescence.

Une telle étiologie ne paraît pas avoir été signalée chez le nourrisson.

3° Role de l'infection. — Dans les maladies aiguës, il semble qu'il y ait des besoins accrus en vitamine A; mais

une avitaminose qui se manifeste au cours d'une infection pose en réalité un problème étiologique complexe : l'organisme est lésé dans son ensemble; l'alimentation, sans être vraiment carencée, a pu être monotone et insuffisante à cause de l'anorexie et de la fièvre, mal utilisée à cause de troubles digestifs concomitants.

En conclusion, il est des cas simples où l'étiologie est évidente : carence alimentaire du facteur A telle qu'elle existe dans une diète prolongée; l'administration trop longue de babeurre ou de lait écrémé; malformation des voies biliaires; dégénérescence fibro-kystique du pancréas; maladie cœliaque.

Dans d'autres cas, aucune cause bien nette ne se détache. L'alimentation n'est pas franchement carencée en facteur A; il existe une certaine anorexie, un mauvais transit intestinal. De tels sujets sont vraisemblablement en état de carence latente, et c'est là que peuvent intervenir les « facteurs de révélation » dont parle Mouriquand. Ce dernier a été frappé par le fait que les accidents oculaires se manifestent surtout au printemps et fait jouer aux premiers rayons un peu ardents du soleil le rôle d'un facteur local de révélation. Leur action est comparable à celle des rayons ultra-violets dans l'avitaminose expérimentale (Courbières). De même une affection intercurrente peut intervenir en tant que facteur de révélation d'ordre général.

B. — *Formes cliniques.*

Une étude synthétique des symptômes observés dans l'hypovitaminose ou l'avitaminose A, et notamment des signes oculaires qui sont au premier plan, permet de distinguer trois formes cliniques essentielles :

Formes frustes et latentes.

Diacono, dans sa thèse, range sous la dénomination « formes frustes » plusieurs états dystrophiques oculaires qui

n'ont rien de spécifique et dont les rapports avec une éventuelle carence en vitamine A découlent surtout du succès de la thérapeutique.

Du côté de la conjonctive et des paupières, ce sont certaines conjonctivites d'apparence banale ou granuleuse, non contagieuses, observées chez des sujets mal nourris le plus souvent, prenant quelquefois l'allure d'une véritable épidémie comme dans certaines collectivités, s'associant volontiers à une poussée de blépharite tenace.

Récemment, Bernheim et Jeune ont rapporté le cas d'un enfant de 9 mois 1/2 qui, sous prétexte de quelques troubles digestifs et d'un eczéma du visage, était alimenté depuis l'âge de 4 mois au bouillon de légumes et babeurre. A 8 mois, les parents ont observé quelques troubles oculaires (paupières collées au réveil, démangeaisons) ; ils ont persisté, et, le jour où l'enfant est amené à la consultation, on remarque que les yeux sont rouges et le siège d'une sécrétion moyennement abondante, cette conjonctivite gêne l'ouverture des paupières. L'enfant reçoit un meilleur régime, des instillations oculaires d'aureomycine et une injection intramusculaire quotidienne de vitamine A (30.000 U I.) : la guérison est complète en quinze jours.

Du côté de la cornée, ce sont certaines kératites ou kérato-conjonctivites phlycténulaires. Le succès de l'épreuve thérapeutique fréquemment constaté par Diacono et d'autres auteurs a fait admettre la participation souvent prépondérante d'une avitaminose A.

Il semble aussi que certaines ulcérations cornéennes torpides, souvent accompagnées d'anesthésie, peuvent être considérées comme des avitaminoses frustes ; Balachevski et Ratchevski ont publié des résultats thérapeutiques tout à fait démonstratifs à cet égard.

Il faut remarquer que dans les carences en riboflavine (vitamine B) on observe des troubles oculaires du même ordre. Spies et Price, au cours d'une étude basée sur plus de 300 observations, ont trouvé des altérations oculaires dans

70 % des cas : démangeaisons et brûlures, gêne visuelle, photophobie, larmoiement, conjonctivite. L'épreuve thérapeutique fut concluante.

Enfin, il peut exister des *hypovitaminoses latentes ;* nous entendons par là sans manifestations objectives du côté des yeux, car, dans les cas précédents, si les signes oculaires n'ont rien de spécifique, les circonstances étiologiques au cours desquelles ils apparaissent, leur persistance malgré un traitement banal, éveillent souvent l'attention et font remonter à leur véritable cause une carence en facteur A.

On pourrait donc soupçonner l'existence de telles hypovitaminoses latentes chez les enfants mal nourris, présentant des troubles digestifs, anorexiques, diarrhéiques, ne profitant pas et ayant des troubles de la croissance et de la courbe pondérale, chez les dystrophiques et les hypothrepsiques. La question d'un diagnostic à ce stade est importante, car la preuve d'une avitaminose A latente constitue en effet un signal d'alarme permettant de redresser précocement l'équilibre nutritif et de prévenir l'apparition de troubles plus importants.

Formes moyennes. Xérosis conjonctival.

Il existe dans ce cas des troubles oculaires très caractéristiques.

Clément et Delon ont remarqué que ces signes oculaires sont précédés par des troubles d'ordre général qui passent souvent inaperçus (stade de latence). L'enfant est apathique, indifférent. En même temps apparaissent des troubles dystrophiques : pâleur, hypotonie. La courbe de poids reste stationnaire, puis décroît.

Puis les signes oculaires se manifestent : tout au début, on pense plutôt à une simple conjonctivite (stade fruste) à cause de l'aspect inflammatoire, d'une abondante sécrétion muqueuse et d'une certaine photophobie.

Le xérosis épithélial apparaît ; la conjonctive bulbaire devient sèche, comme parcheminée et « immouillable » (Bloch). Insidieusement, elle perd son humidité, sa mollesse et son éclat. Finalement on observe la tache si bien décrite par Bitot : « Elle a toujours son siège sur la partie de l'œil apparente ou exposée pendant la veille au contact de l'air. Elle est généralement placée en dehors de la cornée. Je ne l'ai jamais constatée ni au-dessus ni au-dessous de cette membrane. Correspondant habituellement par son centre à l'équateur de l'œil, elle se trouve quelquefois au-dessous, plus rarement au-dessus de ce cercle. On la distingue très bien lorsque, placé en face du malade, on lui recommande de diriger l'œil en dedans.

» Cette tache est de couleur nacrée, argentée. On dirait un agrégat de petits points ou de minces et courts linéaments, dont on pourrait comparer l'ensemble à une plaque d'écume blanche à demi figée. Cette couleur varie peu ; seulement elle est plus ou moins vive, selon les sujets et selon l'époque où la tache est observée. Quand elle doit disparaître, sa blancheur commence à devenir moins éclatante.

» La forme de cette tache diffère non seulement selon les sujets, mais encore aux deux yeux d'un même individu. En général, elle est triangulaire, à sommet externe ; la base, voisine de la cornée, est un peu concave. Dans quelques cas, elle était circulaire ou ovalaire ; dans d'autres, simplement linéaire. Le plus souvent, les particules qui la composent sont agglomérées de façon à constituer une surface ponctuée, chagrinée ; d'autres fois ces particules se disposent en séries ou lignes flexueuses, parallèles, qui donnent à la tache l'aspect d'une surface ondulée ou ridée. »

Abandonné à lui même, le xérosis de la conjonctive peut persister durant des semaines ou des mois sans qu'aucune extension vers la cornée ne se manifeste. Mais si une thérapeutique appropriée n'est pas instituée, il est rare qu'elle ne soit pas envahie à son tour.

Formes graves : xérosis cornéen et kératomalacie.

L'envahissement de l'épithélium antérieur de la cornée par le processus de xérose détermine l'apparition de lésions que nous décrirons d'après les travaux de Dupérié, Mme Chaix, Cornet et Diacono.

Chez le nourrisson, cette lésion cornéenne peut succéder à celle précédemment décrite sur la conjonctive bulbaire, mais souvent elle apparaît comme une *affection oculaire primitive*. Dans cette forme, comme dans la forme conjonctivale, il existe déjà des troubles de croissance quand elle se manifeste.

En clinique, on distingue deux aspects principaux du xérosis cornéen : le xérosis épithélial et le xérosis interstitiel.

Le xérosis épithélial rappelle ce qui se passe au niveau de la conjonctive. Il se forme sur la cornée, qui est très sèche, une tache jaunâtre, grenue. Puis le processus évolue vers la profondeur ; l'épithélium se desquame et une ulcération apparaît, nette, atone, à contour marqué par une ou deux lignes concentriques à liséré blanchâtre descendant en gradin vers le centre (signe du liséré). Puis l'ulcère s'approfondit et peut amener une perforation avec saillie de l'iris et du cristallin. Il y a souvent infection surajoutée, et le processus peut aboutir à une fonte purulente de l'œil. Il est évident qu'après la perforation et la hernie du cristallin, l'œil est définitivement perdu.

La réparation, lorsque l'évolution est arrêtée à temps, débute par une vascularisation périphérique formant une sorte de collerette autour de l'ulcère (signe du collier de rubis).

Le *xérosis cornéen interstitiel* paraît débuter par le parenchyme et évolue en trois phases :

Phase d'infiltration. — On observe une opacification progressive de la cornée, qui prend une teinte laiteuse caractéristique ; on ne distingue plus l'iris et la pupille ; puis cette

opacification se rétrécit, se localise plus nettement au centre, et un leucome plus ou moins opaque se forme.

Phase d'ulcération atone. — Ce qu'on désigne sous le nom de « kératomalacie » correspond à l'ulcère xérosique type interstitiel, résultant d'une évolution du processus vers l'épithélium cornéen qui desquame ; l'ulcère est alors constitué. Il est à bords nets et réguliers et on retrouve le signe du liséré.

Durant les deux stades précédents, on ne constate ni photophobie, ni larmoiement, ni douleur, ni œdème palpébral. L'infection secondaire se surajoute souvent une fois l'ulcère constitué.

Phase de perforation. — Très lentement, l'ulcère se perfore ; le cristallin apparaît quelquefois dans la plaie, et dès lors l'œil est perdu.

Le caractère dominant de toute cette évolution est la torpidité comparable à celle de la kératite neuroparalytique.

En dehors des troubles de croissance et des troubles oculaires, qui sont la signature authentique de l'avitaminose, il ne semble pas qu'il y ait d'autres manifestations cliniques directement liées à la carence du facteur A, si ce n'est cependant certains troubles digestifs (anorexie ; diarrhée avec selles vertes et glaireuses, d'après Debré) et certaines modifications de la peau (Pillat), qui prend une coloration plus sombre que normalement au niveau de la face, de la surface d'extension des avant-bras, du thorax. En même temps elle devient sèche, squameuse.

Par contre, le tableau clinique est souvent modifié par des *complications* notamment infectieuses. Dans l'avitaminose A et surtout dans les formes graves avec troubles oculaires importants, la susceptibilité vis-à-vis des germes microbiens semble augmentée, ce qui tiendrait soit à un rôle antiinfectieux spécifique de la vitamine A fort discuté, soit plutôt à une moindre défense d'un organisme en mauvais état de nutrition.

Dupérié, Tixier, et ses collaborateurs insistent à juste titre sur ces incidents d'ordre infectieux. Qu'il s'agisse de nourrissons suivis en ville ou hospitalisés, les otites sont mentionnées dans presque tous les cas. On note aussi la fréquence des infections cutanées (pyodermites, furonculose), des adénoïdites, des infections des voies urinaires. La broncho-pneumonie est particulièrement grave et constitue la terminaison habituelle de l'avitaminose A quand le traitement n'intervient pas assez tôt pour enrayer la marche de la maladie.

Nous signalerons pour terminer l'observation récente de Bernheim et Jeune. Il s'agit d'un enfant de 9 mois, qui, depuis l'âge de 5 mois, était alimenté au bouillon de légumes. A son entrée à l'hôpital, on constate que les paupières sont le siège d'un gros œdème empêchant l'ouverture des yeux. En les écartant, il s'écoule un flot de liquide purulent et on note l'existence de grosses lésions cornéennes bilatérales : kératite ulcéreuse perforante, dont l'aspect fait penser à un trouble trophique par avitaminose. Ces lésions semblent évoluer depuis trois semaines environ. L'examen général ne montre rien de spécial en dehors d'une hépatomégalie. Dans le pus oculaire, on ne trouve aucun germe microbien.

Sous l'influence d'une vitaminothérapie énergique, aussi bien locale (amunine en installations oculaires) que générale (amunine par voie intramusculaire 20.000 U.I. de vitamine A par jour), les lésions oculaires s'améliorent très rapidement et d'une façon importante. Mais l'état général s'aggrave de jour en jour et une broncho-pneumonie survient, qui ne cède pas malgré pénicilline et tente à oxygène. Le décès se produit seize jours après l'entrée de l'enfant à l'hôpital.

Formes associées.

L'avitaminose A peut se trouver associée à d'autres maladies par carence. D'après Debré et Mlle Alix, le rachitisme

(gros ventre, hypotonie musculaire, chapelet costal) et le scorbut (douleurs osseuses, hémorragies) ne seraient pas rares.

Mais, même s'il n'existe pas de signes évidents d'un autre syndrome carentiel surajouté, on peut toujours le soupçonner. Il faut signaler, en particulier, une carence en facteur B, qui, ainsi que nous l'avons vu, peut jouer un rôle dans l'apparition de certains signes oculaires qui auraient alors une origine mixte (avitaminose A et B).

C. — *Anatomie pathologique.*

Les documents anatomo-pathologiques concernant l'avitaminose A ne sont pas très nombreux, mais concordent à peu près dans leurs résultats. Les modifications histologiques se rencontrent surtout au niveau de certains organes, tandis que d'autres ne semblent pas atteints.

Lésions oculaires. — Les lésions conjonctivales de xérose se caractérisent histologiquement par la disparition des cellule caliciformes, l'augmentation du nombre des couches de l'épithélium et une kératinisation des couches superficielles. Ces lésions sont analogues à celles que l'on trouve chez le rat dans le xérosis expérimental.

Dans la kératomalacie, on observe une nécrose progressive de la cornée; les ulcérations sont remplies d'exsudat avec fibrine et débris nécrotiques: Tout autour existe une infiltration leucocytaire, plus marquée par places. L'épithélium de la cornée n'est pas épaissi, même près des ulcérations.

Glandes lacrymales. — Elles présentent une kératinisation progressive de leur épithélium.

Peau. — Les modifications de couleur en certaines régions sont dues à une hyperkératose avec augmentation des couches de l'épithélium et hyperpigmentation. Il y a atrophie ou dis-

parition des glandes sudoripares et sébacées, et, au niveau des follicules pileux, formation de masses cornées par production excessive de couches concentriques d'épithélium kératinisé.

Manifestations viscérales. — A côté de lésions de type inflammatoire dues aux complications infectieuses qui se retrouvent surtout au niveau des voies aériennes et des poumons, on note principalement une métaplasie de l'épithélium cylindrique de la trachée et des bronches qui se transforme en épithélium stratifié. La lumière des bronchioles est souvent remplie de cellules kératinisées et il existe des territoires d'atélectasie. Ces lésions trachéales et bronchiques sont pour ainsi dire constantes.

Sweet et K'Ang, sur un total de 17 autopsies, ont rencontré en outre dans 5 cas une modification de la muqueuse œsophagienne avec kératinisation superficielle. Des altérations analogues ont été trouvées, mais avec une moindre fréquence, au niveau des uretères, de la vessie.

Goni, ayant pu pratiquer l'autopsie de deux enfants de 4 et 9 mois morts après avoir présenté une forme grave d'avitaminose A avec kératomalacie, a trouvé dans les deux cas, en plus de lésions bronchiques caractéristiques, des modifications de la peau, de la vessie (cellules épithéliales kératinisées formant de fines lamelles) et une dégénérescence graisseuse du foie très marquée, analogue à la stéatose hépatique observée par Dupérié.

Signalons qu'on n'a jamais mentionné d'altérations osseuses.

D. — *Pathogénie.*

Dans le passé, les différents auteurs ont cherché surtout à expliquer par quel mécanisme pouvait apparaître la xérophtalmie. C'est ainsi que Courbières fait jouer un rôle prédominant aux perturbations sécrétoires au niveau de l'œil, estimant que la carence agirait plutôt par l'intermédiaire de l'innervation sympathique qui préside aux fonctions glandu-

laires. Mellanby, en 1932, avait d'ailleurs décrit des lésions du trijumeau dans l'avitaminose A.

En réalité, la xérophtalmie n'est que l'expression locale d'un processus plus général. En effet, le caractère essentiel au point de vue histologique des lésions observées aussi bien chez l'homme que chez les animaux est l'atteinte de certains épithéliums.

Epithéliums a une seule assise cellulaire. — Il y a une atrophie suivie d'une prolifération réparatrice des cellules basales amenant la formation d'un nouvel épithélium stratifié et kératinisé. Quelle que soit la structure ou la fonction spécifique de l'épithélium primitif, celui qui le remplace est toujours identique, comparable à l'épiderme.

Epithéliums stratifiés. — Ils ont un potentiel de croissance augmenté, s'épaississent, deviennent kératosiques ou hyperkératosiques.

Les autres organes, par contre, ne semblent pas particulièrement atteints, même si l'avitaminose est très prononcée, en mettant de côté évidemment les processus inflammatoires surajoutés.

Après administration de vitamine A, l'épithélium atteint, quelle que soit la région, retourne à son type morphologique et à sa fonction primitifs. Ce retour à un état normal s'accomplit même par simple application locale de vitamine; ce fut le cas pour deux de nos malades dont les lésions oculaires guérirent par le traitement local unique puisqu'ils étaient incapables d'absorber la vitamine.

Il semble donc au premier abord que tout se passe comme si la présence de la vitamine A était indispensable à quelque processus chimique permettant une différenciation des cellules épithéliales suivant leur rôle dans les divers organes. Elle pourrait peut-être intervenir indirectement. Signalons à ce propos que de Visscher admet son action sur la thyroïdine ou l'adrénaline tissulaire.

Or, ainsi que nous l'avons vu, la méthode de la fluorescence

microscopique montre qu'il n'existe pas de vitamine A précisément dans les épithéliums qui sont modifiés dans les états d'avitaminose.

En admettant la spécificité de la méthode, cette constatation ne fait que rendre plus mystérieux le mécanisme d'action du facteur A dans l'organisme. Peut-être agirait-il dans son utilisation finale sous une forme chimique particulière ?

E. — *Diagnostic.*

Le diagnostic de l'avitaminose A, lorsqu'il existe des lésions oculaires confirmées, est facile. Le xérosis conjonctival ou la kératomalacie, frappant à la fois les deux yeux, ont des caractères tellement particuliers qu'aucune confusion n'est possible. En interrogeant la mère, le diagnostic sera facile à confirmer par les renseignements fournis sur l'alimentation. Dans la grande majorité des cas, en effet, une erreur de régime est à incriminer.

Dans les formes frustes, rapporter les manifestations oculaires qui n'ont rien de spécifique à leur véritable origine est plus difficile. On pense plutôt à une conjonctivite banale. Dans certains cas, les conditions étiologiques peuvent mettre sur la voie; alors que l'examen clinique seul ne permet pas de conclure.

Et pourtant, établir un diagnostic précoce, déceler même les états de précarence, est d'un grand intérêt, car on peut agir rapidement et empêcher l'apparition de troubles graves.

A l'heure actuelle, trois procédés d'investigation peuvent être utilisés pour ce *diagnostic précoce de l'hypovitaminose A* : l'examen au biomicroscope à fente, le dosage de la vitamine A dans le sang et le test de kératinisation de la conjonctive.

1° Examen au biomicroscope a fente de Gullstrand.

Mouriquand, Rollet, Mme Chaix et Bigwood ont montré que les signes biomicroscopiques de l'avitaminose A précè-

dent parfois de plusieurs semaines l'installation des signes frustes ou affirmés de la xérophtalmie.

En 1911, Gullstrand présentait à la Société d'ophtalmologie d'Heidelberg un nouveau mode d'investigation pour l'étude des tissus transparents chez le vivant, connu depuis sous le nom de biomicroscopie. Le principe consiste à projeter sur le tissu transparent à examiner un intense faisceau lumineux en forme de fente étroite et nette, qui réalise une véritable coupe lumineuse de ce tissu, et d'observer la coupe ainsi réalisée à l'aide d'un microscope binoculaire maintenant la sensation de relief et permettant de faire des localisations en profondeur.

Les lésions biomicrocopiques cornéennes très précoces dont parlent Mouriquand et ses collaborateurs consistent en une perte de transparence donnant l'impression d'une cornée plus grise, plus terne. Le processus est superficiel.

2° Dosage de la vitamine A dans le sang.

Nous avons vu qu'à condition de prendre un certain nombre de précautions, la connaissance de la teneur du plasma en vitamine A a un grand intérêt pratique. Il faut effectuer des dosages successifs, à jeûn, avant de conclure. Des taux de 40 à 70 U. I. par centimètre cube de sérum indiquent un état de subcarence certain.

3° Test de kératinisation de la conjonctive.

Blackfan et Wolbach semblent être les premiers à avoir suggéré la recherche de cellules kératinisées dans les sécrétions trachéales, nasales ou conjonctivales, où leur présence serait un signe de présomption d'une hypovitaminose A.

Plus tard, Sweet et K'ang, parlant du diagnostic précoce de l'avitaminose A, recommandent particulièrement le frottis conjonctival, sans d'ailleurs l'avoir expérimenté.

Mais en 1945 seulement, pour la première fois, une étude systématique de ce test est faite au Chili par Goni et ses collaborateurs. Nous allons décrire la technique employée par ces auteurs.

Le frottis. — On sépare les paupières en maintenant le globe oculaire exposé à l'air pendant cinq minutes, au bout desquelles on racle la conjonctive avec le bord d'une lancette stérilisée après avoir instillé auparavant 2 ou 3 gouttes de cocaïne. Le produit de raclage est déposé sur une lame et on l'étend de façon à obtenir un frottis qui soit le plus homogène possible. Ce procédé ne provoque aucun trouble oculaire.

Préparation du colorant. — On verse dans un tube à essai 10 cm^3 d'huile d'aniline et 100 cm^3 d'eau distillée. On agite jusqu'à émulsion laiteuse. Après avoir laissé au repos pendant cinq minutes, on filtre à travers un filtre bien humide. Au filtrat, qui ne doit pas contenir de gouttelettes huileuses, on ajoute 11 cm^3 d'une solution alcoolique concentrée de violet de gentiane et (pour une plus grande durée) 10 cm^3 d'alcool absolu. Une telle solution est utilisable pendant dix jours. Avec le 1/10 des quantités indiquées, on peut colorer 10 frottis.

Par ailleurs, on dispose d'une solution de lugol classique (iode 1, iodure de potassium 2, eau distillée 300) et d'alcool acide qui s'obtient en mélangeant 10 à 20 parties d'acide acétique dans 100 d'alcool absolu.

Technique de la coloration :

1° Les frottis sont colorés pendant cinq minutes dans la solution d'huile d'aniline et violet de gentiane.

2° Sans laver à l'eau, on passe dans la solution de lugol pendant une à deux minutes.

3° Sans laver, on passe dans l'alcool absolu, rapidement dans l'alcool acide pendant dix secondes, et une autre fois à l'alcool absolu.

4° On laisse sécher à l'air et on monte au baume.

Interprétation. — Les cellules kératinisées, sans noyau, sont teintes intensément. Les cellules normales perdent le colorant avec l'alcool acide et sont claires, avec un noyau visible.

Suivant le nombre de cellules kératinisées et leur teneur en colorant, les frottis sont positifs à 1, 2 ou 3 croix.

Les auteurs ont pratiqué ce test chez 63 enfants hospitalisés pour des raisons diverses, notamment pour des troubles de la nutrition. Il fut positif dans 79 % des cas (39,6 % + ; 34,8 % + + ; 4,6 % + + +).

F. — *Pronostic.*

Il dépend évidemment des conditions étiologiques. Si nous prenons le cas le plus fréquent d'avitaminose A survenant à la suite d'une erreur diététique, les formes frustes réagissent rapidement au traitement ; par contre, dans les formes graves et notamment la kératomalacie, le pronostic paraît beaucoup plus sombre.

Malgré l'administration à hautes doses de vitamine A et bien qu'on assiste à une régression certaine des lésions oculaires, la mort survient presque fatalement, surtout par complications infectieuses, notamment broncho-pneumonie. Tout se passe comme si à un certain moment la situation devenait irréversible et l'issue fatale quoi qu'on fasse. Ceci est surtout vrai chez le nourrisson, et on peut presque considérer l'apparition des ulcérations cornéennes comme un signe de mort prochaine.

G. — *Prophylaxie et traitement.*

L'allaitement au sein est la meilleure prophylaxie chez le nourrisson, car on peut dire que, pratiquement, dans ces conditions on n'observe pas de signes d'avitaminose A. Debré conseille de ne pas mettre le nouveau-né à l'eau sucrée pendant les premières tétées, de façon à lui faire profiter de la richesse particulièrement élevée du colostrum en facteur A (d'après Mlle Mix).

En cas d'allaitement artificiel, il faut fournir au nourrisson un lait complet. Le lait de vache non écrémé, malgré certaines variations saisonnières, suffit à couvrir ses besoins en vitamine A

Si pour des troubles digestifs on emploie le babeurre, excellent dans le rôle d'aliment « médicament », mais fortement carencé en vitamines, il ne faut pas prolonger son utilisation au-delà de deux ou trois semaines, ou, si on y est contraint, adjoindre systématiquement à ce régime des vitamines A, B et C.

Traitement curatif.

En présence de troubles provoqués par une carence en facteur A, s'il s'agit d'un défaut d'apport, cas le plus fréquent, il suffit de donner du lait complet cru ou bouilli.

Mais le plus souvent ces troubles surviennent chez des enfants supportant mal le lait et mis pour cette raison à un régime plus ou moins carencé. Il faut, dans ces conditions, assurer l'équilibre alimentaire et donner d'importantes quantités de vitamine A.

Le régime devra donc apporter en quantités suffisantes et dans une heureuse proportion des matières grasses, des protides et acides aminés, des glucides et des vitamines B, C et D. On pourra donner, par exemple, si l'âge de l'enfant le permet, des légumes en y ajoutant un peu de beurre, des bouillies au lait, du jus de viande.

Quant à la vitamine A, les doses thérapeutiques sont de 20.000 à 30.000 U. I. On s'adresse en général à l'huile de foie de morue, mais il est bon d'en connaître le titre. Depuis 1938, il existe de l'huile inscrite au Codex qui doit contenir au minimum 600 U. I. par gramme. L'huile de foie de morue Rhône-Poulenc est titrée à 2.000 U. I. par centimètre cube.

Mais, à l'heure actuelle, on trouve aussi dans le commerce des préparations injectables par voie musculaire qui peuvent rendre de grands services dans certains cas. Signalons le soluté huileux injectable dosé à 100.000 U. I. par centimètre cube, l'amunine (20.000 U. I. par centimètre cube) et le A « 313 » en solution huileuse de vitamine A à 3, 1/2 %.

Quant au traitement oculaire local, on pourra employer des pommades vitaminées ou faire des instillations d'amunine.

IV

L'AVITAMINOSE A CHEZ LE GRAND ENFANT ET L'ADULTE L'HEMERALOPIE

Les manifestations oculaires ont à peu près la même évolution que chez le nourrisson, bien que la kératomalacie soit plus rare; mais elles sont accompagnées ou précédées d'un phénomène subjectif important, qui évidemment ne peut être mis en évidence chez le très jeune enfant : l'héméralopie.

Ce terme, qui sert à qualifier le déficit visuel survenant à la tombée de la nuit, est d'ailleurs fort mal choisi, puisque, étymologiquement, il signifie aptitude visuelle diurne. Il est cependant consacré par l'usage, bien qu'on ait proposé d'autres appellations (amblyopie crépusculaire [H. Lagrange]).

Toutes les lésions conjonctivales décrites par Bitot avaient été observées chez des héméralopes, adolescents pour la plupart. Le nom de « syndrome de Bitot » caractérise cette association.

Au point de vue clinique, l'héméralope, qui se conduit normalement à la lumière du jour, a un comportement d'aveugle à la tombée de la nuit : il tâtonne, trébuche et ne peut s'adapter à la clarté nocturne. Dès qu'il se retrouve dans un milieu éclairé, il récupère une acuité visuelle excellente.

Il semble qu'à l'heure actuelle le problème de l'héméralopie et de ses rapports avec la vitamine A soit résolu dans une certaine mesure.

Lorsqu'on passe de la lumière à l'obscurité, la vision n'est plus strictement fovéale, et la portion de la rétine avoisinante entre en jeu. Sa sensibilité augmente progressivement (adaptation) elle se serait accrue de 10.000 fois, d'après Hecht, au bout d'une heure environ. Le seuil visuel, c'est-

à-dire la quantité minima de lumière provoquant une sensation visuelle, se trouve ainsi très abaissé.

C'est le pourpre rétinien ou rhodopsine contenu dans les bâtonnets, lesquels n'existent pas au niveau de la fovea, qui va jouer le rôle essentiel dans la vision crépusculaire. Les recherches concernant cette question ont été surtout faites par Weld, Hecht et Bliss.

D'après leurs expériences, le pourpre rétinien serait constitué par le rétinène (Wald), des phospho-amino-lipides et une protéine. Ces corps seraient engagés dans une cénapse. La lumière est capable de la décomposer, et il apparaît alors une substance, que Wald appelle jaune rétinien, formée par une combinaison rétinène + protéine. Cette réaction est réversible et la rhodopsine reprend naissance à l'obscurité.

Mais, comme dans toutes les réactions du même ordre, il y a des pertes, et c'est là précisément que la vitamine A intervient. Le rétinène ne serait en effet autre que son aldéhyde et il prendrait naissance dans l'épithélium pigmentaire de la rétine à partir de la vitamine A par un simple processus d'oxydo-réduction. Cette vitamine est apportée par le sang.

Or, il est très vraisemblable que cette opération se fait par l'intermédiaire de la riboflavine (vitamine B), dont on a décelé la présence dans la rétine.

On pourrait ainsi établir le schéma suivant :

Vitamine A du sang
↓ (riboflavine)
Rétinène → POURPRE RETINIEN ⇄ (obscurité / lumière) Jaune rétinien (rétinène + protéine).

Nous voyons ainsi que l'héméralopie pourrait s'observer aussi bien dans les carences en facteur A que dans les carences en facteur B. Cette conception se trouve confirmée par la clinique; Spies et Perry signalent l'héméralopie comme un trouble oculaire fréquent dans les carences en riboflavine.

Il est très vraisemblable que l'amblyopie nocturne, considérée comme un des signes majeurs de l'avitaminose A, doit avoir une origine mixte.

CONCLUSIONS

I. — Les termes « facteur antixérophtalmique » et « facteur de croissance », qui servent à qualifier la vitamine A, apparaissent : le premier trop restrictif, le second trop vague.

Des recherches sans cesse poursuivies ont montré, en effet, le rôle considérable que joue cette vitamine dans l'organisme tout entier et précisé dans une certaine mesure le mécanisme de son action.

Indispensable à la vie, elle intervient dans la différenciation morphologique et fonctionnelle de certains épithéliums de surface ou de revêtement, dans la régulation hormonale du métabolisme par son action probable sur l'hormone thyroïdienne et l'adrénaline tissulaire (de Visscher). Enfin, tout au moins chez l'animal, elle apparaît comme le modeleur de l'os en croissance.

II. — Les besoins en vitamine A sont à peu près déterminés. Quotidiennement, le nourrisson doit recevoir de 100 à 200 U. I. par kilo de poids; l'adulte, 4.000; la femme enceinte, 6.000, et la femme qui allaite 8.000 au total. Ainsi, en dehors de tout état pathologique, le taux sanguin de fond est de 100 U.I. ou plus pour 100 cm^3 de plasma. Inférieur à ce chiffre, il dénote un état de subcarence (de 50 à 100) ou de carence (au-dessous de 50).

La vitamine A est fournie par l'alimentation sous forme de vitamine proprement dite (source animale) ou de provitamine (carotène, surtout d'origine végétale). La transformation du carotène en vitamine A paraît débuter au niveau de l'intestin grêle, tout au moins chez l'animal, et se poursuivre dans la glande hépatique. Un certain nombre de facteurs interviennent dans cette conversion et dans l'absorption de la vitamine A. En considérant des apports de facteur A ou de

carotène identiques, celui qui a le régime alimentaire le mieux équilibré en tirera le meilleur profit.

III. — Le nourrisson a des besoins particuliers, car les réserves en vitamine A sont très faibles à la naissance. Le colostrum, le lait de vache entier et tous les laits non écrémés en contiennent suffisamment pour les couvrir dans les conditions normales d'alimentation.

Les cas cliniques d'avitaminose confirmée sont rares. En dehors de circonstances particulières, ils surviennent surtout par suite d'une erreur diététique, et notamment l'administration trop prolongée de babeurre.

Les lésions oculaires typiques permettent un diagnostic facile, et la présence de « taches de Bitot » constitue un signe certain, conservant toute sa valeur quatre-vingt-cinq ans après sa description. Le plus souvent, le xérosis conjonctival discret passe inaperçu et l'atteinte cornéenne (kératomalacie) paraît primitive.

Dans ces formes de carence avancée, le pronostic est sombre et la mort survient dans la plupart des cas malgré l'amélioration très nette des lésions oculaires sous l'influence du traitement.

Le problème intéressant est donc de dépister les formes frustes ou latentes, de faire un diagonstic précoce de l'hypovitaminose. Un tel état pourrait être soupçonné dans tous les cas où il existe un trouble de la nutrition.

Le plus souvent la clinique seule est insuffisante, car il n'y a aucun signe objectif caractéristique.

Le dosage de la vitamine dans le sang est un moyen qui paraît assez sûr, mais nécessite un matériel de laboratoire spécialisé.

Etant donné l'existence de lésions cornéennes décelables au biomicroscope à fente de Gullstrand avant tout signe objectif (Mouriquand), on peut pratiquer l'examen des yeux à l'aide de cet appareil; mais il doit être particulièrement délicat chez le nourrisson.

Par contre, le test de kératinisation de la conjonctive est facile à réaliser, et les travaux récents, au Chili, de Goni et de ses collaborateurs confirment ce qu'avaient déjà dit auparavant Sweet et K'Ang : « Ce procédé offre une des méthodes les plus sûres pour le diagnostic précoce de l'hypovitaminose A, encore que cette affection soit si variée dans ses manifestations qu'aucun procédé ne sera suffisant dans tous les cas. »

La thérapeutique visera à rétablir l'équilibre alimentaire et à fournir des doses supplémentaires de facteur A. La vitamine de synthèse sera dans l'avenir une arme particulièrement efficace.

IV. — Chez le grand enfant et l'adulte, un symptôme nouveau apparaît : l'héméralopie. Les travaux récents montrent que, dans la vision crépusculaire, la vitamine A n'intervient pas seule et que la riboflavine aurait également un rôle à jouer.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
R. DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 17 décembre 1948.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Etant donné le nombre considérable de travaux publiés sur la vitamine A, nous ne donnerons ici que la nomenclature des principaux travaux parus jusqu'en 1942. Pour les autres, se référer aux thèses de Mme Chaix, Courbières et Mlle Alix.

Alix (M.-L.). — Avitaminose A et xérophtalmie chez l'enfant. Thèse Paris, 1942.

Balachevski (S.) et Ratchevski (F.). — Application thérapeutique de carotène dans diverses affections oculaires. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 16, 220, 1934.

Bardier (A.) et Tabarly. — Un cas de xérophtalmie chez un nourrisson. Société de médecine, chirurgie et pharmacie de Toulouse, séance du 22 avril 1947; *Toulouse médical*, n° 9, sept. 1947, p. 591.

Bernheim (M.) et Jeune (M.). — Deux cas d'avitaminose A du nourrisson. *Pédiatrie*, mars-avr. 1948, p. 250.

Bezssonoff (N.). — Le rôle des vitamines en ophtalmologie. Traité d'ophtalmologie, t. 3, p. 608, 1939, Masson.

Bitot. — Mémoire sur une lésion conjonctivale non encore décrite, coïncidant avec l'héméralopie. *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, mai 1863, 10, n° 18, p. 284.

Blackfan (K.) and May (Ch.). — Clinical studies of vitamin A in infants and in children. *Am. J. of Dis. of child*, juin 1940.

Blechmann (M.-G.), Mme Renaudin et Crommer (M.-J.). — Alimentation carencée pendant la grossesse. Nouveau-né anophtalmique. Athrepsie progressive. *Presse médicale*, n° 68, 20 nov. 1948, p. 817.

Bliss (A.-F.). — The mechanism on retinal vitamin A formation. *The journal of biological chemistery*, janv. 1948, p. 165-179, vol. 172, n° 1.

Brulé (M.), Hillemand (P.) et Carlotti. — Un cas de carotinémie. *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, nos 17-18-19, 18 juill. 1942; séance du 5 juin 1942, p. 217.

Chaix-Audemard (Mme P.). — L'avitaminose A en clinique. Thèse Lyon, 1931.

Chevallier (A.). — Traité de physiologie, t. XII, p. 233-301. Masson et Cie, Paris, 1939.

Cheymol (J.). — Obtention de la vitamine A synthétique. *Presse médicale*, n° 66, 8 nov. 1947, p. 775.

Clément (R.), Delon (J.), Dufour, Martin (A.). Avitaminose A et xérophtalmie. *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, 26 mai 1939, n° 18.

Clément (R.) et Delon (J.). — Xérophtalmie et avitaminose A. Soc. péd., Paris, 24 juin 1941.

Cornet (E.). — Le xérosis en clinique oculaire; son nouveau traitement local. *Ann. d'ocul.*, 171, 484, 1934.

Courbières (M.). — Vitamine et avitaminose A. Thèse Lyon, 1935.

Debré, Lesne, Rohmer. — Pathologie infantile. Doin, 1946.

Deco (M.). — La teneur du sang en vitamine A et carotène dans différentes affections. *C. R. Soc. biol.*, 135, 1941, p. 437.

Deco (M.) et Clemens (R.). — Taux des caroténoïdes et de la vitamine A dans le sang des individus normaux en Belgique. *C. R. Soc. biol.*, 135, 1941, p. 434.

Deuel (H. J.), Mehl (J. W.), Sexton (E. L.). — Studies in carotenoid metabolism : VI The relative provitamin A activity of carotene when introduced orally and parenterally in the rat. *J. nutrition*, 31, p. 299, 11 march 1946.

Diacono (E.). — L'œil dans les avitaminoses. Thèse Montpellier, 1935.

Drill (V. A.) and Truant (A. P.). — Effect of thyroidectomy on the conversion of carotene to vitamin A. *Endocrinology*, vol. 40, n° 4, april 1947, p. 259.

Dupérié. — La kératomalacie du nourrisson et l'avitaminose A. *Gaz. hebd. sc. méd. de Bordeaux*, n° 40, oct. 1929.

Durupt (L.). — L'hypervitamine A et l'abaissement du métabolisme basal dans la carotinémie. *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, 10 juill. 1942.

Goni (B.), Spinosa (J.), Araya (A.), Maffioletti (F.). — Hipovitaminosis A en el lactante Test de queratinizacion de la conuntiva. *Revista chilena de pediatria*, août 1945, vol. 16, p. 745.

Gounelle (H.) et Raoul (Y.). — Teneur en vitamine A et en carotène du sang des donneurs de deux centres de transfusion de Paris. *C. R. Soc. biol.*, 135, p. 611-615, 1941.

Hale (F.). — The relation of vitamin A to anophtalmos in pigs. *Am. J. Ophthal.*, 18, 1087, 1935.

Harris (A. D.) and Moore (T.). — Vitamin A in infective hepatitis. *British Medical Journal*, London, 1 april 1947, p. 553.

Hecht (S.). — Rods, cones and the chemical basis of visia. *Physiol. Rev.*, 1937, 17, p. 239.

— The chemistry of visual substances Americ. *Rev. Biochem.*, 1942, 11, p. 465.

Hickman (K. C. D.), Kaley (M. W.) and Harris (P. L.). — *J. Biol. Chem.*, 152, 303, 1944.

— *J. Biol. Chem.*, 152, 321, 1944.

Johnson (R. M.) and Baumann (C. A.). — *J. Biol. Chem.*, 171, p. 513, 1947.

— The effect of tocopherol on the utilisation of carotene by the rat. *J. Biol. Chem.*, 175, n° 2, sept. 1948, p. 811-817.

Kaser (M.) and Jones (E.), Darby (W. I.). — Influence of pteroylglutamic acid (member of vitamin M group) on absorption of vitamin A and carotene by patients with sprue. *J. of nutrition*, 33, févr. 1947, p. 243-260.

Kelley (B.) and Day (H. G.). — Thiouracil and the conversion of carotene to vitamin A in the rat. *J. of biological Chem.*, vol. 175, n° 2, sept. 1948, p. 863.

Lebeau et Courtois. — Traité de pharmacie chimique, 1947.

Lecoq (R.), Lamare (J.-P.), Andreani (Y.). — Vitamines et prévention des chocs opératoires ou traumatiques. *Gaz. méd. de France*, t. 55, n° 2, janv. 1948.

Lewis (J. M.), Bodansky (O.), Lillienfels (M. C. C.). — Supplements of vitamin A and of carotene during pregnancy : their effect on the levels of vitamin A and carotene in the

blood of mother and of newborn infant. *Am. J. dis. child*, 73, p. 143, févr. 1947.

Lund (C. J.) and Kimble (M. S.). — Plasma vitamine A and carotene of the newborn infant with consideration of fatal maternal relationships. *Am. J. obst. and Gyn.*, 46, p. 207, août 1943.

Mahoudeau (D.) et Bonfils (S.). — Vitamine A et glandes endocrines. *Gaz. méd. de France*, t. 55, n° 11, juin 1948, p. 441.

Marche (J.). — Nouvelles recherches sur le métabolisme de la vitamine A. *Sem. hôp. Paris*, n° 43, nov. 1945, p. 1232.

Maxwell (J. P.). — Vitamin deficiency in the antenatal period : its effects on the mother and infant. *J. Obst. and Gyn. Brit. Emp.*, 39, p. 764, 1932.

Mellanby (E.). — Vitamin A and bone growth : the reversibility of vitamin A, deficiency changes. *J. Physiol.*, 1947, 105, n° 4, p. 382.

Mouriquand (G.), Rollet (J.) et Edel (Mme V.). — Les régimes déséquilibrés et carencés. *Presse médicale*, n° 18, 22 mars 1947, p. 201.

Parsons (J. H.). — Diseases of the eye, 1944.

Pitt (D.). — La maladie fibro-kystique du pancréas. *The medical journal of Australia*, 1, n° 4, 24 janv. 1948, p. 91.

Popper (H.). — Distribution of vitamin A in tissue as visualized by fluorescence microscopy. *Physiol. Rev.*, vol. 24, avr. 1944, n° 2, p. 205.

Roch, Martin et Steinmann. — Carotinémie par myxœdème. *Presse médicale*, 14-17, août 1940, n^{os} 60-61, p. 658.

Schairer (E.) and Patzelt (K.). — *Virchow's Arch.*, 307, p. 124, 1940.

Schmidtke (R. I.). — L'hypovitaminose A en ophtalmologie. *Arch. of Opht.* 37, 5, 1947, p. 653-667.

Schour (I.), Hoffman (I. I.) and Smith (M. C.). — Changes in the incisor teeth of albino rats with vitamin A deficiency and the effects of replacement therapy. *Am. J. Path.*, 17, p. 529, 1941.

Spies (T.) and Perry (D.). — Les troubles oculaires par carence

en riboflavine. *Journ. Lab. and Clin. Med.*, 30 sept. 1945, p. 751.

Sweet (I.) and K'ang (H. J.). — Clinical and anatomic study of avitaminosis A among the chinese. *Am. J. of Dis. of child*, sept. 1935.

Tupas (A.), Pecache (L. V.) and Melo (A.). — Xerophtalmia and keratomalacia in children. *J. A. M. A.*, vol. 135, n° 10, 8 nov. 1947, p. 671.

Valléry-Radot (P.) et Serane (J.). — Un cas de carotinémie simulant un ictère par rétention avec abaissement du M. B. *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, 30 juin 1942, n^{os} 12, 13, 14, 15, 16; séance du 22 mai 1942, p. 186-188.

Vinet (Mlle A.), Plessier (Mlle M.) et Raoul (Y.). — *Bull. Soc. de Chim. biol.*, 1943, 25, p. 87.

Visscher (M. de). — La régulation hormonale du métabolisme et la vitamine A. Masson, 1946.

Wald. — Vision photochemistery. *The year book publischers*, Chicago, 1944.

Warkany (J.) and Schraffenberger (E.). — Congenital malformations induced in rat by maternal vitamin A deficiency : defects of the eye : *Arch. of ophtalmology*, n° 35, févr. 1946, p. 150-170.

Wiese (C. E.), Mehl (J. W.) and Deuel (H. J.). — Studies on carotenoid metabolism : conversion of carotene to vitamin A in the hypothyroid rat. *The J. of Biological Chem.*, vol. 175, n° 1, août 1948, p. 21.

Wolbach (S. B.) and Bessey (O. A.). — Tissue changes in vitamin deficiencies. *Physiological reviews*, vol. 22, n° 3, juill. 1942, p. 233.

Wolbach (S. B.). — Vitamin A deficiency and excess in relation to skeletal growth. — *J. of Bone and Joint Surgery*, janv. 1947, vol. 29, n° 1, p. 171.

Youmans (J. B.), Patton (E. W.). — Nutritional deficiences, 1944.

Dépôt légal en 1954 (1er trimestre).

26742. — Imprimeries DELMAS, Bordeaux (31.0192). — 1954.